

Válasz Dr. Udvardy Miklós professzor emeritus, hematológus bírálatára

Mindenekelőtt szeretném megköszönni Udvardy professzor úrnak a doktori dolgozatom bírálatát és elismerő szavait. Válaszomban a bírálatban leírtak sorrendjét követem.

A bíráló hiányolja a citációs adatokat és a munkásság során elért impact factor feltüntetését

A doktori mű beadásakor az MTMT kimutatás szerint MTA doktori értekezés közleményeinek idézettsége: összes: 651 ebből független: 527. A közlemények impact factor: 115,514 volt. Ezek az adatok a tézis füzetben és a doktori műben egyaránt a tudományometriai adatok fejezetben megtalálhatók.

Általános tartalmi észrevételek A és B pontjaiban a bíráló a statisztikai módszerek feltüntetésének hiányát észrevételezi.

Valóban, a doktori műben a statisztikai módszerek ismertetésére külön fejezetben nem tértem ki. A 3.4.1. fejezetben a metabolizáló enzimek genetikai polymorphizmus vizsgálatánál vagy a TNFalpha G/A polymorphismus MDS-ben történő vizsgálatának tárgyalásakor a szöveg valóban csak utal arra, hogy ezekben nem találtunk szignifikáns eltérést. Mentségemre szolgáljon, hogy végül is a doktori mű az eddigi publikációim eredményeinek összefoglalója és az egyes publikációkban alkalmazott statisztikai analízis azokban részletesen leírásra került. Ezeket valóban nem én, hanem társszerzőim vagy kérésemre a tudományos laborban dolgozó munkatársak követték el. Ez úton is köszönet érte. A doktori dolgozatban különben nagyobb esetszámot tartalmazó tanulmányok ismertetésénél, a statisztikai analízisre az anyag és módszerek leírásánál tértem ki vagy az adatokat bemutató táblázat alatt tüntettem fel. Azok a kis esetszámot bemutató táblázatok, melyekhez valóban nincs statisztikai elemzés, csak azt hivatottak bemutatni, hogy az volt az a pár eset, mely egy gondolatot elindított egy konferencia abstract erejéig, mint az, amelyik felveti a HFE vizsgálat elvégzésének értékét a normal karyotypussal rendelkező MDS betegek esetében (3.4.5.3. Táblázat), ami a Leukemia Research folyóiratban jelent meg. Statisztikai analízis nélküli, pár eset bemutatásával jelent meg az a figyelem felhívó tanulmányom is, melyben a HFE mutációval rendelkező MDS betegeknél alacsonyabb réz szintet tapasztaltam (Chemotherapy 2006).

Részletesebb észrevételek a vas anyagcserére vonatkozó C. fejezetben, a bírálót idézem:
„ Kicsit hiányolom az elmélyült vas paraméter vizsgálatok között a ferritin vizsgálatok eredményeit/tételes analízisét.”

A ferritin, mint azt a bíráló is hangsúlyozza, több hatás eredőjeként képződik. A hemokromatózisban érintettek gondozása során magam is ezt a parametert monitorozom és a célérték elérésén valamint annak megtartásán fáradozom. A doktori dolgozatomban azonban nem annyira ezen betegség tárgyalását céloztam meg, hanem arra törekedtem, mennyire játszhat szerepet egy HFE génhiba jelenléte egyrészt a különböző hematológiai malignitások pathogenezisében vagy a prognózisuk alakításában. A feltételezett hemokromatózis legegyszerűbb diagnosztikus megközelítése és egyben a szűrővizsgálat legalkalmasabb parametere pedig a 46% feletti transferrin saturatio. Myelodysplasiában a ferritin lehet magas ab ovo az ineffektív erythropoiesisből adódóan, majd polytranszfundált állapotukban még inkább. A Budapest study-ban MDS betegeken igazoltuk a HFE génmutáció 50%-os jelenlétét. Ha tehát az a kérdés, hogy a magas ferritin értékhez a hemokromatózis mutáció mennyiben járul hozzá, akkor első lépésben a transferrin saturatiót célszerű nézni. MDS-ben a ferritin meghatározásnak valóban a chelát kezelés indikációjában, a transzfúziós hemosiderosis preventiójában és kezelésében van jelentősége. (3.4.4.B Táblázatban a ferritin érték is szerepel). Ennek tudatában indítványoztam az MDS könyv fejezetben és kongresszusi abstractban, hogy a HFE mutációban érintett, transzfúzióra szoruló MDS betegek már 1000 ug/l ferritin szint előtt kaphassanak chelát szert (3.5.2. Táblázat).

„Amit ennél is jobban hiányolok, az a képalkotó vizsgálatok szerepe a vastúlterhelésben,”

A mindennapi gyakorlatomban idestova 108 HH beteget gondozok (C282Y homozygota: 42, compound heterozygota: 33, és H63D homozygota: 33), de csak egy I-es típusú van, akit kóros szív MRI-vel küldtek át hozzám a kardiológiáról. A másik a ritka TfR2 mutációt hordozó, III-as típusú hemokromatózisban szenved. A gyakori klasszikus formában érintettek többségében, az eddigi felmérésünk szerint a szívben nincs fokozott vashalmozódás. Ennek részben az az oka, hogy időben kezdődött meg a gondozásuk, vagy, hogy nagyrészt józan életvitelt folytattak. Máj MRI-t is csak abban az esetben végzünk, ha kóros a májfunkció. A szív és máj MRI eltérései jól korrelálnak a ferritin szinttel. A szívben lerakódott vastartalmat csak a deferazirox tudja mobilizálni. Akinek cardiális problémája van, netán pro-BNP emelkedést tapasztalunk, a szív MRI megtörténik. Az említett szer csakis ennek a leletnek a birtokában kérelmezhető az egészség biztosítótól.

Transzfúziós hemosiderózisban szenvedő MDS betegnek nem végzünk szív vagy máj MRI-t, de ők DFO intolerancia esetén kaphatnak deferaziroxot.

A képkalkotóra vonatkozó kérdésre a válaszat azzal egészíteném ki, hogy a hemokromatózis betegek ízületi panaszeit miatt a Budai Irgalmasrendi Kórházzal együttműködésben történik a kérdéses ízületre vonatkozó MRI vizsgálat, valamint annak ismeretében, hogy H63D mutáció esetén gyakoribb az agyi vaslerakódás, ezáltal a chronicus neurodegeneratív állapot, koponya MRI, ApoE vizsgálat és mental teszt történik az érintett gondozottjaink esetében a Neurológiai Klinikán.

A bírálónak a heterozygota állapottal kapcsolatos kérdésére:

Klinikánkon eddig 389 heterozygota hordozót ismertünk fel. Ebből 94 C282Y és 295 H63D volt. Őket részben családvizsgálat során diagnosztizáltuk, vagy magas ferritin szint miatt merült fel a HH lehetősége.

Magas ferritin szint normal CRP mellett gyakran fordul elő idős életkorban minden kimutatható komolyabb megbetegedés nélkül is illetve gyakori zsírmájban, diabetesben és súlyfelesleggel rendelkezőkön. Ezt jól demonstrálja az az adat, hogy magas ferritin szint miatt az elmúlt 10 évben klinikánkon végzett 1194 génvizsgálat közül 661 vad HFE gént azonosított.

Egy korábbi nem publikált felmérésem szerint regiszterünkben 7 év alatt (2005-2012) felismert 118 heterozygota esetében 19 MDS/AML, 15 PVR (10 JAK2wt), 7 egyéb MPN, 7 MGUS/Myeloma, 12 solid tumor, 36 máj-és anyagcsere betegség, 6 cardiovascularis betegség derült ki. Az utóbbi időben éppen a JAKwt polycythemia kérdésével foglalkozom (Haematology International Journal. DOI 10.23880/hij-16000126), mely eddigi vizsgálataink alapján normál EPO-val és O₂ saturációval jellemezhető, viszont gyakori közöttük a H63D HFE mutáció. Ezekben az esetekben a debreceni egyetemmel zajló együttműködés során TfR2 vizsgálat történik. A kezdeti eredmények arra utalnak, hogy a polycythemia oka ezzel sem magyarázható ellentétben Clara Camaschella vezette munkacsoport által közölt adatokkal (Mini Review Article 2014; 5/93/: 1-5).

A bíráló érdeklődve felveti, van-e tapasztalatom a Béta-Thalassaemia és MDS kapcsolatának kérdésében és mi lenne a használatos protokollom az ilyen helyzetben a vasterhelődés kimutatására és kezelésére vonatkozóan.

A kérdés nyomán írtam M.D. Cappellini tanárnőnek, aki a vasterhelődés szakértője Thalassaemiában. Válaszát idézem „I have experience of MDS in few cases either thalassemia intermedia or major. Years ago I had a case of carrier, but it is difficult to estimate compare to

the general population. There are no much data in literature but sporadic reports.” Az én gyakorlatomban ilyen nem fordult elő. Az a 15 család, akit Beta Thalassaemiával gondozok eddig még nem szorult sem transzfúzióra sem chelát kezelésre. Egy ilyen ritka egybeesés esetén részben törekednék a transzfúziós igényt EPO adásával/ revlimid vagy RARS esetén luspatercept adásával csökkenteni, miközben feltétlenül élnék a chelát szerek alkalmazásával rendszeres ferritin kontroll mellett. A jövőben talán a hepcidin terápiás alkalmazása is eredményes lehet ebben a betegcsoportban.

A bíráló felveti azon esetek kapcsán, melyben a myeloma MDS-el való társulása merül fel vagy amelyben JAK2 mutációt igazoltunk thrombocytosissal járó 5q-MDS syndromában, hogy **„Érdemes lenne a célzott kezelések kapcsán ilyen átmeneti vagy egymásba átmenő formák vizsgálatát akár a jelölt bevonásával vagy koordinálásával hazánkban is megszervezni, akár a HUMYPRON munkacsoport kereteiben is.”**

Köszönöm a bíráló felvetését. Köszönöm, hogy eddigi teljesítményem alapján erre a feladatra méltónak tart. Természetesen örömmel közreműködnék egy ilyen kezdeményezésben.

Végezetül köszönöm méltató szavait és hogy a doktori dolgozat nyilvános vitára bocsátását javasolja.

Budapest, 2021-06-21.



Várkonyi Judit